



## 위식도역류성질환(Gastroesophageal Reflux Disease) (2)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 요약

위식도역류질환(Gastroesophageal reflux disease, GERD)은 몬트리올 합의에 따르면, 위 내용물(gastric content)이 식도 내로 역류(regurgitation)하여 일상생활에 불편을 주는 증상을 발생시키거나 합병증을 유발한 경우로 정의하고 있다. 이때 일상생활에 불편을 주는 증상은 위식도 역류와 관련된 증상들이 삶의 질에 나쁜 영향을 주는 경우를 말한다. 즉, 역류 증상들이 있지만 환자 자신이 별로 불편하게 느끼지 않는 경우에는 GERD로 진단하지 않는다.

이러한 위 내용물의 역류는 대부분 하부식도괄약근(lower esophageal sphincter)이 이완될 때, 또는 위가 과도하게 팽창되어 있는 경우 발생한다. 위산은 역류된 위 내용물 중 식도에 손상을 일으키는 대표적인 물질이지만, 대부분의 GERD 환자에서 정상적으로 분비되며, 위산의 과다 분비가 그 원인은 아니다.

GERD은 미란성식도염(erosive esophagitis, EE)과 비미란성역류질환(non-erosive reflux disease, NERD)으로 분류할 수 있다. 이 중 EE는 내시경적으로 원위부 식도 점막의 육안적인 손상이 있는 경우로 정의되며, NERD는 전형적인 역류증상은 있으나 내시경에서 식도 점막의 육안적인 손상이 없는 경우로 정의된다.

과거에는 NERD은 GERD의 경한 형태의 것으로서 그 중 일부가 시간의 흐름에 따라 EE으로 진행한다고 알려져 있었다. 하지만 EE과 NERD를 정확히 감별할 수 없고 증상에서 삶의 질에 대한 영향 정도도 두 질환이 비슷하고, 더욱이 NERD이 EE보다 증상을 조절하기가 오히려 더 어려우며, NERD에서 EE으로의 진행도 상대적으로 드문 것으로 보고되고 있다.

이는 EE과 NERD의 병태생리학적 기전과 임상적 특성은 차이가 있기 때문이다. 이러한 GERD은 초기 치료 후 1년 이내에 80~90%가 재발하는 만성 질환으로 생활습관 변화와 위산분비 억제를 통해서 증상을 없애고 식도염의 호전, 합병증을 예방하는 것이 치료의 목표이다.

GERD의 약물치료에는 대부분 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)와 H2수용체길항제(histamine-2 receptor antagonist, H2RA)가 사용되고 있으며, PPI가 H2RA 보다 우수한 약제로 보고되고 있다. 특히, PPI는 GERD의 진단과 치료에 많은 영향을 주었고 현재도 GERD 치료의 근간이며 가장 효과적인 약제이다. 하지만, PPI는 PPI의 부작용 및 상호작용, PPI 불응성 GERD 및 식도 외 증상 치료시 PPI의 유용성 등에서 해결해야 할 많은 문제점을 가지고 있다.

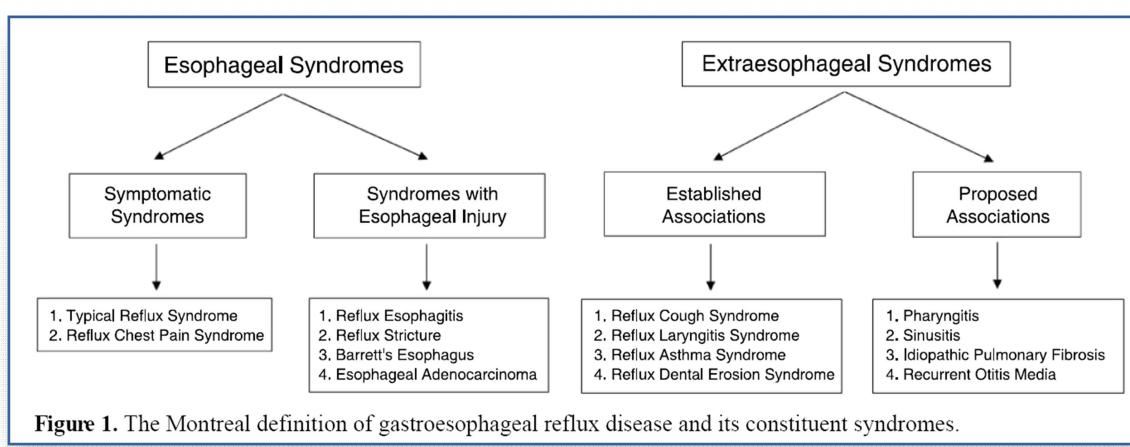
케이캡정(K-CAB, 성분명 : 테고프라잔, Tegoprazan, 씨제이헬스케어)은 세계 최초의 칼륨 경쟁적 위산 분비억제제(Potassium-Competitive Acid Blocker, P-CAB)로 국내에서 2018년 7월 ‘미란성 위식도역류질환의 치료 및 비미란성 위식도역류질환의 치료’에 국내 신약 30호로 승인되었다.

이 약제는 식사와 관계없이 투여할 수 있으며, 미란성 위식도역류질환의 치료에서 1일 1회, 1회 50 mg 을 4주간 경구투여한다. 이러한 식도염이 치료되지 않거나 증상이 계속되는 환자의 경우 4주 더 투여한다. 또한 비미란성 위식도역류질환의 치료에서는 1일 1회, 1회 50 mg을 4주간 경구투여한다.

앞으로, 이 약제는 그동안의 GERD 주요 치료약제이었던 PPI와 H2RA에서 나타나는 문제점을 보완하고 GERD 약제의 선택의 폭을 넓힐 것이라 생각한다.

## □ GERD와 연관된 주요 임상 증상

GERD은 역류로 인한 증상이 1주 3회 이상 생기는 경우로서 병적인 상태 또는 치료가 필요한 질병의 상태이다. 그 증상은 몬트리올 합의에 따라 식도증후군(esophageal syndrome)과 식도 외 증후군(extraesophageal syndrome)으로 나눈다. 식도증후군에는 다시 전형적 역류증상(typical reflux syndrome)과 비전형적 식도 증상(atypical reflux syndrome)으로 나누어 설명할 수 있다.



- 식도증후군(Esophageal syndromes)

- 전형적 역류증상(Typical reflux syndrome)

- 흉부작열감(Heartburn)

흉부작열감은 흉골 뒤쪽 가슴이 타는 듯한 증상으로 검상돌기에서 목으로 전파되며, 과식을 하거나 맵고  
지방을 많이 포함한 음식, 초콜릿, 술과 같은 특정한 음식을 섭취한 후에 주로 유발된다. 이러한 증상은 눕  
거나 앞으로 구부리면 심해지고, 야간 흉부작열감(nighttime heartburn)은 수면 장애를 일으켜 다음날 활동에  
지장을 주기도 한다. 일반적으로 식후 30분에서 2시간에 나타나 10분 이상 지속되고, 한번에 수 시간씩 지속  
되지는 않으며, 흉부작열감이 경한 경우는 제산제나 우유를 마신 후 수분 이내에 증상이 소실되기도 한다.

흉부작열감은 미란성식도염이 있는 환자의 경우에서 역류된 위내용물이 손상된 식도 점막에 접촉하면서  
점막의 통각수용체(nociceptor)를 자극하여 발생하지만, 비미란성 식도염 환자의 경우에는 내장 과민성  
(esophageal visceral hypersensitivity), 식도 수축의 지속(sustained esophageal contraction), 비정상적 조직  
저항성(abnormal tissue resistance)에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.

우리나라에서는 흉부작열감에 해당하는 적절한 표현이 없어 가슴앓이, 가슴쓰림 정도로 표현되고 있으며,  
환자들마다 호소하는 증상의 표현에 차이가 있어 세심한 병력청취가 중요하고, 또한 환자와의 의사소통에 주의  
가 필요하다.

- 역류 증상(Regurgitation)

역류 증상은 위액이나 위내용물이 식도로 역류하는 현상을 말하며 내용물에 따라 짠맛, 신맛 또는 쓴맛  
을 호소하는데, 대개 다량의 음식을 먹은 뒤 또는 누운 자세에서 많이 일어난다. 역류 증상은 식후 수분에서  
한 시간 사이에 복근의 수축이나 위 원위부의 운동 이상에 기인되는 되새김(rumination)과는 구분되어야 한다.  
매일 역류 증상을 호소하는 환자들은 대개 하부식도괄약근 압력이 낮고, 위마비(gastroparesis)를 동반하며  
내시경적 식도염이 흔해서 전형적인 흉부작열감을 호소하는 환자와 비교하였을 때 그 치료가 어려운 것으로  
알려져 있다.

이러한 전형적인 증상의 빈도 및 강도는 식도점막손상의 정도와는 일치하지 않는데, 이는 환자마다 식도  
점막의 감수성이 다르기 때문으로 생각된다. 식도 점막의 감수성이 증가하는 조건으로는 젊은 연령, 여자,  
스트레스 등이 있으며, 바렛 식도 환자는 증상이 없거나 적은 것으로 보고되고 있다.

## 2. 비전형적 식도 증상(Atypical reflux syndrome)

### 1) 역류흉통증후군(Reflux chest pain syndrome)

역류흉통증후군은 비심인성 흉통(non-cardiac chest pain syndrome)이라고도 하며, 식도와 심장이 공통적인 신경 지배를 받고 있어 위산, 펩신, 담즙 등이 식도를 자극할 때 식도 상피세포에 있는 화학적 수용체가 자극이 되거나, 식도의 확장 및 경련에 의해 물리적 수용체가 자극이 되어 일어난다고 알려져 있다.

특히, 식도와 심장은 같은 발생학적 기원을 가지므로 식도에 의한 통증과 심장에 의한 통증이 명확히 구별되지 못하지만 다음과 같은 몇 가지 차이로 구별할 수 있다. 위식도역류에 의한 흉통은 협심증에서처럼 쥐어 짜는 듯한 또는 흉골 아래의 타는 듯한 통증으로 등이나 팔로 전파되기도 한다. 하지만, 식사 후 특히 누운 자세에서 통증이 악화되고 통증 때문에 잠에서 깨기도 하며, 스트레스로 인해서 증상이 심해질 수 있다. 또한, 통증의 지속시간은 수 시간 또는 수일까지 지속되기도 하고, 음식이나 제산제에 의해서 완화된다는 차이가 있다.

실제로, 관상동맥 질환을 가지고 있는 환자의 약 50%에서 적어도 한 가지 이상의 식도 질환의 증세를 보일 수 있으며, 운동량이 증가함에 따라 흉통이 심해지면 협심증의 가능성성이 높지만 몸을 앞으로 웅크린 채 격한 운동을 하면 위식도역류가 조장되어 흉통이 발생하기도 하고 이러한 경우에 nitrate 투여로 흉통이 완화될 수 있어 협심증과의 감별이 더욱 어려워진다.

누운 자세에서 증세가 발생하면 위식도역류에 의한 통증일 가능성이 크지만 드물게는 협심증도 누운 자세에서 유발될 수 있으며, 또한 위산의 역류가 미주 신경을 자극하여 관상동맥의 경련을 일으킨다는 보고도 있다. 이러한 여러 가지 이유로 두 질환을 감별하는데 많은 어려움이 따르며 실제로 흉통이 발생한 환자에서는 우선적으로 심장에 대한 검사를 시행하는 것이 추천된다.

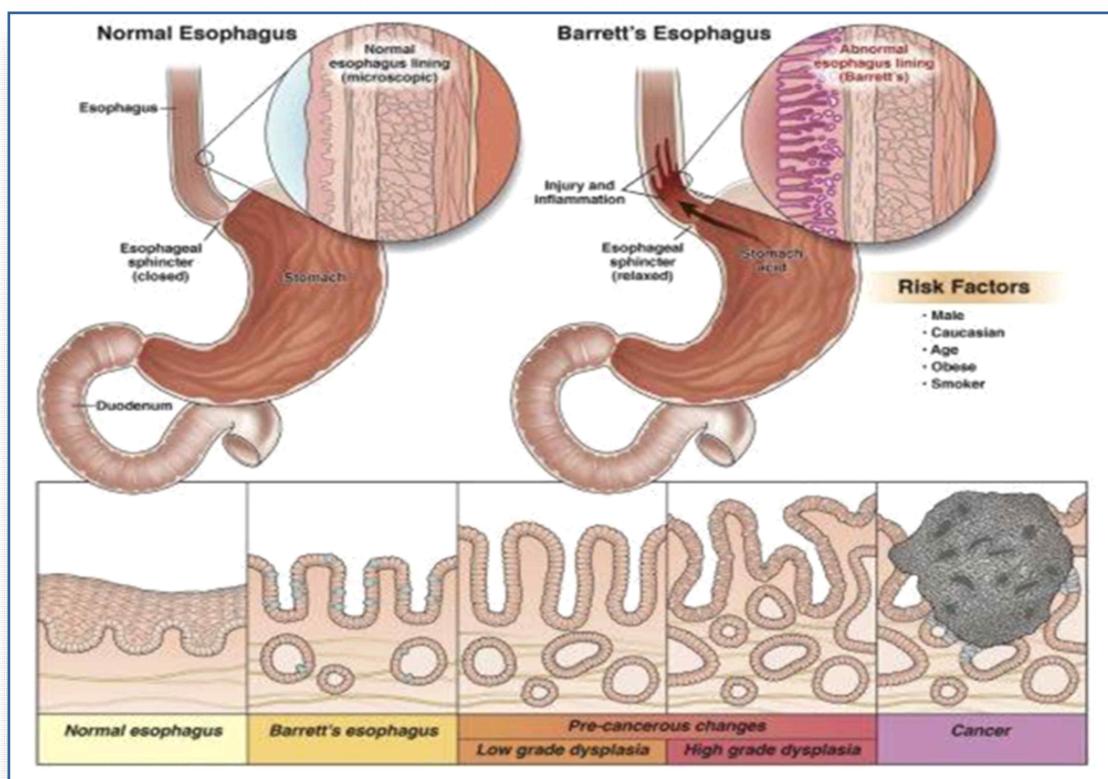
### 2) 바렛식도(Barrett's esophagus)

바렛식도는 위와 연결되는 식도 끝부분의 점막이 지속적인 위산의 역류에 의해 오랜 시간 위산에 노출되면서 식도의 조직이 위의 조직으로 변한 상태이다. 즉, 식도의 정상 편평상피가 원주상피세포와 같이 변하는 것으로 특별한 문제를 일으키지 않지만 식도암 발생의 원인으로 알려져 있다. EE이 있는 경우 식도의 점막이 붉게 변색되거나 일부의 식도 점막에 미란과 궤양 등이 관찰된다. 이러한 GERD이 장기간 지속된 경우에는 식도협착 및 바렛식도가 발생하는데, 바렛식도염이 있는 환자에게서 식도암이 발생하는 확률이 40~50

배 정도로 높다.

바렛식도의 주된 원인은 위산이 식도로 역류하여 오랫동안 식도벽의 점막이 강한 위산에 자극을 받아 세포가 변성되기 때문이다. 바렛식도는 그 자체만으로는 특별한 증상을 가지고 있지 않지만 위에서부터 식도로 역류하면 식도 세포가 위산에 노출되어 여러 가지 증상이 나타난다.

가장 흔한 증상으로 상복부 오목가슴의 반복적인 통증과 흉부 작열감, 명치끝에서 목구멍 쪽으로 화끈거리고 쓰린 듯한 느낌, 음식을 먹으면 목에 덩어리가 걸린 듯한 이물감과 연하곤란, 소화된 음식물이나 신물이나 쓴물이 입으로 넘어오는 위산역류 증상, 천식같이 마른기침이 지속되며 목이 자주 쉬는 증상이 있으며 이런 증상들은 식사 후 또는 누운자세에서 더 심해진다. 더 진행되어 다른 합병증이 있는 경우 구토, 피를 토하거나 대변에 피가 섞여 나오기도 하고, 몸무게 감소와 식욕감소 등의 증상이 나타날 수 있다.



Barrett's Esophagus(출처: [www.endotoday.com](http://www.endotoday.com))

- 식도 외 증후군(Extraesophageal syndrome)

- 역류성기침증후군(Reflux cough syndrome)

역류성기침증후군에는 3주 이내에 호전되는 급성 기침과 3~8주간 지속되는 아급성 기침, 8주 이상 지속되는 만성 기침으로 나누어 볼 수 있다. 만성 기침은 안지오텐신전환효소억제제(ACEI)를 복용하지 않은 정상 흉부 X-ray 소견을 가진 비흡연 환자에서 나타나며, 만성 기침의 가장 흔한 원인은 후비루(post-nasal drip syndrome), 천식, 위식도 역류, 만성 기관지염 순으로 알려져 있다.

그 중 위식도 역류에 의한 만성 기침은 그 기전은 명확하게 밝혀져 있지만, 직접적인 위십이지장 내용물의 인후두로의 역류 및 기관지로의 흡인과 위식도 역류에 의해 하부 식도의 미주신경이 자극되어 식도-기관지 반사(esophageal-bronchial neural cough reflex)가 유발되는 간접적인 자극 등이 있다.

위식도 역류에 의한 만성 기침 환자의 상당수가 전형적인 가슴쓰림과 역류 증상을 보이지 않고, 위식도 역류를 기침의 원인으로 증명할만한 검사가 없으므로 진단에 어려움이 있다.

- 역류성후두염증후군(Reflux laryngitis syndrome)

역류성후두염증후군은 후두의 염증이 수주간 지속되는 현상으로 쉰 목소리(hoarseness), 인후통(throat pain), 인두구(globus pharyngeus), 잦은 목 청소(repetitive throat clearing), 성대 피로(voice fatigue), 기침, 연하곤란 등의 증상을 보인다. 대부분의 후두염은 담배연기 같은 자극성 물질에 의해 발생하지만 이러한 물질에 노출된 적이 없는 사람에서는 위식도 역류가 주요한 원인이 되기도 하는데, 이를 인후두역류(laryngopharyngeal reflux)라고 한다.

후두에는 식도에서와 같은 산 청소 작용(esophageal acid clearance)이나 점막의 방어 작용이 없기 때문에 식도염에 비해 소량의 역류에도 인후두역류 질환이 발생할 수 있으며, 특히 산(acid) 이외에도 펩신(pepsin)에 의한 후두 상피세포의 손상이 발생할 수 있다.

위식도 역류가 여러 증상을 유발하는 기전은 다른 식도 외 증상과 유사하게 위내용물의 후두부 역류로 인한 직접적인 자극과 위내용물의 식도 역류에 의한 미주신경 자극을 매개로 한 간접적인 자극에 의한다.

### 3. 역류성천식증후군(Reflux asthma syndrome)

역류성천식증후군은 위식도 역류가 있는 경우 역류물의 흡입으로 기관지연축을 유발하여 발생한다. 또한, 역류물이 식도에서 기관지로의 미주신경반사를 자극하여 기관지연축을 유발하기도 한다. 식도내로 위산 역류는 공기 유속 및 산소 포화도의 감소, 호흡계의 저항 증가, 분당 환기량 및 호흡수 증가를 유발하며 substance P, tachykinins, nitric oxide 등의 사이토카인 분비를 촉진하여 기도의 신경성 염증 반응을 유발하는 것으로 알려져 있으며, GERD가 기관지 수축을 일으키는 기전은 미주신경 반사, 증가된 기관지의 과민성 반응, 기관으로의 미세한 흡입 등이 알려져 있다.

이는 발생학적으로 기관기관지 나무(tracheobronchial tree)와 식도가 공통적으로 앞창자(foregut)에서 유래하고 식도와 기관지 모두 미주신경을 통하여 자율신경계 자극을 받기 때문에 이러한 반사 작용이 나타나게 된다.

#### ▣ 진단 검사

GERD의 진단은 증상에 대한 분석 및 상부위장관 내시경검사, 24시간 식도 pH 검사, 식도내압검사, Bernstein 검사(산관류검사), 식도 조영술 등의 기존의 검사 방법과 임피던스(Impedance) 검사, 무선 식도 pH 검사 등의 새로운 방법 외에 위산분비 억제제를 투여하고 증상의 변화를 관찰하는 PPI(proton pump inhibitor) 검사 등이 있다. 하지만, GERD 진단 검사에는 한 가지 검사로 환자를 진단하고 평가할 수 있는 표준화된(gold standard) 검사는 없다.

현재 GERD 진단에 내시경검사와 24시간 식도 pH 검사가 가장 중요한 검사로 인정되고 있다. 하지만 내시경 검사의 경우 높은 특이도를 가지고 있음에 반해 50% 미만의 낮은 민감도를 보여주고 있고, 24시간 식도 pH 검사에도 환자의 불편감, 고가 및 증상과의 연관성 이외에 인과 관계를 증명할 수 없다는 한계점이 있다. 이에 따라 PPI를 투여하고 증상의 변화를 관찰하는 방법인 PPI 검사가 등장하게 되었고, 현재 외국에서는 GERD 진단에 있어서 일차적으로 사용되고 있다.

#### 1. 증상에 의한 진단

증상에 의한 진단에서 흉부작열감(heartburn)과 산 역류(acid regurgitation) 유무는 가장 중요한 부분이다. 흉부작열감은 흉골 하부의 타는 듯한 증상으로 GERD 환자에서 가장 흔하게 발생하며 보통 식후 30분에서

2시간 내에 나타난다. 산 역류는 심한 위식도 역류나 식도이완 불능증에서 관찰되는 증상으로 시고 쓴맛이 나는 위산의 역류이다. 이를 증상은 GERD 환자들에게 발생하는 특이한 증상이기는 하나 진단의 민감도는 낮기 때문에 정확한 진단을 위해서 PPI 검사, 상부위장관 내시경 등 다른 검사가 동반되는 경우가 많다.

## 2. 상부위장관 내시경검사

상부위장관 내시경검사는 산 역류에 의해 일어난 식도 손상을 확인할 수 있다. 내시경 소견은 위식도 접합부에서 시작하여 근위부로 이어지는 선상의 미란과 다양한 모양의 궤양, 반복적인 재발-치유의 결과 발생한 협착 등이며, 이외에도 Barrett 식도, sentinel 용종, 식도열공 탈장을 보이기도 한다.

이 검사는 식도염의 유무(EE 및 NERD 구분) 및 정도, 범위를 직접 볼 수 있고 각종 합병증의 유무를 확인할 수 있으며 조직학적 진단의 정보를 제공한다. 이로서 점막에 미란이 있는 EE로 확인되면, 미란과 궤양을 모두 포함하는 개념인 점막 결손의 길이와 원주 방향의 크기를 기준으로 한 Los Angeles(이상 LA) 분류를 통해 그 심한 정도에 따라 A, B, C, D 4단계로 구분한다.

따라서, 내시경적으로 식도염의 정도를 정확히 구분하는 것은 염증의 정도에 따른 치료방향을 정하고 장기적인 예후를 판단할 수 있는 지표로 이용할 수 있기 때문에 매우 중요하다.

## 3. 24시간 식도 pH 검사

24시간 식도 pH 검사는 식도 산도(pH)를 24시간 이상 측정하여 하루 동안 병적으로 과다한 산 역류가 얼마나 일어나는지를 확인하여 진단하는 방법이다. 이 검사는 센서가 달려있는 가는 관을 코를 통해 식도에 넣어 1초에 4회씩 pH를 측정하여 장시간 휴대장치에 기록하는 검사한다. 검사하는 동안 환자는 집에 돌아가서 식사와 일상생활을 할 수 있으며, 증상이 일어나면 환자는 단추를 눌러 표시한다. 따라서 24시간 pH 검사는 증상이 역류에 일치하여 일어나는지를 알 수 있는 검사법이다.

이 검사는 내시경검사에서 정상 소견으로 나온 환자에서 GERD이 있는지를 진단할 수 있으며, 최근에는 측정관을 코를 통해 식도에 넣어 측정하는 대신 pH 측정 캡슐을 식도에 장착시켜 48시간 식도 pH 감시를 하는 장비가 개발되어 불편하지 않게 검사를 받을 수 있다.

따라서, 이 검사는 GERD에서 병적인 산 역류를 진단할 수 있는 가장 정확한 검사로 알려져 있다. 하지만 민감도가 우수하지 못하고 위음성의 결과가 나오는 경우도 있고 양성으로 나오더라고 증상과의 연관성을 의미

할 뿐 인과 관계를 증명할 수 없다. 또한, 환자의 불편감, 고가 및 GERD의 담즙 역류는 밝혀낼 수 없다는 한계점이 있다.

이러한 단점들로 인해 최근에는 GERD이 의심되는 모든 환자에서 일차적으로 시행하지 않고, 약물치료에 반응이 적은 GERD 환자, 성인에서 시작된 비알레르기성 천식이 일반적인 천식 치료에 효과가 없는 경우, 만성 기침 등의 비전형적인 증상을 호소하는 환자에서 그 원인으로 GERD이 의심될 경우, 또는 항역류 수술을 고려하는 환자에서 비정상적인 산 역류를 증명하기 위한 경우에 사용된다.

산의 역류는 일반적으로 pH가 4이하로 감소하였을 때로 규정하는데, 그 이유는 식도 점막에 손상을 유발하는 주요 인자인 펩신이 pH 4이하에서 활성화되고 실제로 위식도 역류 환자들이 식도 내 산도가 4이하로 떨어졌을 때 증상을 호소하기 때문이다.

#### 4. PPI(Proton pump inhibitor) 검사

PPI 검사는 고용량의 PPI를 투여한 뒤 역류 증상이 좋아지는지를 확인하는 방법이다. 이 검사는 24시간 식도 pH 검사가 유용하지 않은 경우 GERD을 진단하기 좋은 방법이다.

이 검사는 고용량의 PPI 투여에 대한 반응으로서 증상이 완전 소실되거나 어느 정도 이상의 증상 호전이 있는 경우에 GERD으로 진단할 수 있다. 이렇게 PPI를 진단적인 방법으로 사용하는데 그 이유는 첫째, PPI는 강한 위산 분비 억제 작용을 한다, 둘째, GERD 증상 유발에 주된 작용을 한다, 셋째, 따라서, PPI는 EE 및 GERD 증상 호전에 탁월한 효과를 보인다, 넷째, PPI는 부작용이 거의 없고 안전하기 때문이다.

이 검사 시행 시 PPI 투여 용량 기준은 확정되지는 않았으나 보통 치료 용량의 두 배가 고려된다. 이는 산 역류에 의해 유발되는 증상을 확인하기 위해서는 강한 산 분비 억제 효과가 필요하기 때문이다. PPI 투여 용량은 여러 연구에서 1일 omeprazole 40mg과 80mg을 각각 1주일간 투약하였을 때 증상 호전 여부를 기준으로 GERD을 각각 27%와 83%의 민감도로 진단 할 수 있다고 보고되었다.

이 검사의 적정 투여기간에 대해서도 확실히 정해진 바는 없으나 대부분의 연구에서 7~14일로 보고되었 다. 이 기간은 산 분비 억제에 있어서 평형 상태에 도달할 수 있는 충분한 기간이어야 함을 의미한다. 실제로 전형적인 GERD 증상이 빈번이 일어나는 경우라면 그 기간은 7일이면 충분하며, 증상이 비전형적인 식도외 증상이거나 드물게 일어나는 경우라면 7일의 기간은 부족할 것으로 사료된다.

PPI 투여에 대한 효과의 절단값(cut-off value)은 PPI를 투여 후 증상이 얼마나 호전되면 GERD을 진단

할 수 있는지에 대한 가치로서, 이 검사의 객관화를 위해 매우 중요하며 약 50~75%의 증상 호전이 있을 때 GERD으로 진단하는 것이 가장 정확한 것으로 알려져 있다.

이러한 PPI 검사는 간편하고, 비침습적이며, 비용이 절감되고, 민감도가 높으며, 치료 효과의 예측이 직접 가능하다. 반면에 특이도가 낮고, 결과 해석이 통일되지 않는 등의 단점도 가지고 있지만 GERD의 일차적인 진단 방법으로서 대체로 인정되는 추세이다.

## 5. 식도내압검사

식도내압검사는 식도 체부의 연동 운동 상태, 수축파의 크기나 기간, LES의 기저 압력 및 연하 시 이완 상태 등을 평가할 수 있다. 식도내압검사는 24시간 식도 pH 검사를 할 때 pH 전극의 정확한 위치 설정을 위해 사용되거나 다른 질환으로 인해 발생한 흉통을 감별하기 위한 목적으로 사용되는 경우나 GERD의 수술적 치료 전에 연동성 수축을 평가하기 위해 사용되는 것 외에는 GERD의 진단에 있어 유용성이 낮다고 할 수 있다.

### ■ 불응성 역류성 식도염(Refractory esogastroesophageal reflux disease)

불응성 역류성 식도염은 진단된 GERD 환자의 10~40%에서 일반적인 PPI에 만족할 만한 증상 호전을 보이지 않는 경 우이며 특히 EE 환자보다 NERD 환자의 경우 불응성 역류성식도염이 더 흔하게 관찰된다.

불응성 역류성 식도염 환자의 경우 약물 복용 방법을 지키지 않거나 약물 복용을 잘 하지 않는 경우, 야간 위산 분비 돌파(nocturnal acid breakthrough), 염기성이나 담즙의 역류, 식도 과민성, cytochrome P450 2C19의 유전자 다형성, 정신신경학적 문제 또는 식도 운동질환이나 호산구성 식도염 등의 다른 식도의 기질성 질환 등이 또 다른 원인이 될 수 있다.

약물 반응이 충분하지 않은 경우에 다른 질환과의 감별 및 확진을 위해 24시간 식도 산도 측정이 필요하며, 내시경에서 미란이 관찰되지 않아 비미란성역류 질환으로 진단된 환자들 중 55~60%의 환자들은 DeMeester 점수가 5.8% 이하로 식도 산도가 정상 범위임에도 불구하고 지속적으로 증상을 호소하기도 한다.

이러한 환자들은 새로 개정된 Rome IV의 기준에 따라 역류 과민성이나 기능성 흉부작열감의 진단 가능성이 있다. 물론 이러한 경우 심장 또는 폐 관련 흉통 또는 호산구성 식도염이나 운동성 식도 질환을 반드시 감별할 필요가 있다.

## 약물요법

GERD은 약물치료가 주된 치료이며 드물게 수술적 치료 등을 고려 할 수 있다. 약물치료는 위산분비 억제제가 주된 역할을 하며, 보조적으로 LES의 이완을 억제하거나 식도의 과민성을 완화하기 위한 약물 들을 추가할 수 있다. 대부분 4~8주 투약을 표준 치료로 하며, 표준 치료로 증상이 조절된 이후 재발을 막기 위한 유지 요법이 필요하다.

### ■ 원칙

GERD에서 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)가 주로 사용되며, 간헐적인 증상 조절을 위해 히스테민수용체길항제(histamine-2 receptor antagonist, H2RA)나 제산제를 투여하기도 한다.

과거에는 H2RA에서 PPI로 올라가는 step-up 요법을 사용하였으나 최근에는 처음부터 PPI를 주고 H2RA로 내려가는 step-down 요법을 주로 사용하고 있다. 이는 환자의 증상을 빠르게 호전시키고 순응도를 높이는 효과가 있다. 하지만 증상이 심하지 않은 경우에는 H2RA를 초기 치료로 사용할 수도 있다.

일반적으로 PPI 표준 용량 및 투여기간은 1일 1회 8주까지이며, 반응이 없는 경우에는 1일 2회 사용할 수 있다. PPI 단독요법으로 증상이 조절되지 않는 경우, 특히 야간에 역류 증상을 호소하는 환자는 취침 전에 H2RA의 추가 투여가 도움이 될 수 있다.

증상이 호전된 경우라도 재발할 수 있으므로 유지요법을 시행할 수 있는데, H2RA보다 PPI가 더 효과적인 것으로 알려져 있다. 저용량 PPI 유지요법에 있어서 지속요법과 필요시(on-demand)하는 요법 두 가지를 사용할 수 있다.

임산부 및 수유부의 경우에는 우선적으로 생활습관 교정을 권고하고, 증상이 지속되면 sucralfate를 제산제와 같이 사용해볼 수 있다. 일반적으로 제산제의 경우에는 간헐적으로 발생하는 역류 증상의 조절에 유용하고, 대부분 임산부 및 수유부에게 안전하나 나트륨 제산제(sodium bicarbonate)과 마그네슘 제산제(magnesium trisilicate)가 포함된 제제는 피하도록 한다. 증상이 지속되는 경우 ranitidine 혹은 cimetidine을 사용할 수 있다. PPI의 경우 수유부에게서는 아직 안전성이 확립되어있지 않으므로 피하는 것이 좋다.

## ▣ 투여대상별 치료율

GERD를 식도염의 정도가 심할수록 치료율이 떨어지는데 8주 치료 후 점막 치유율은 LA grade A, B 환자에서 83~96%인 반면 LA grade C, D 환자에서는 74~84%로 낮았고 증상의 호전율도 C, D 환자에서 보다 낮은것으로 알려져 있어 식도염의 심한 정도에 따라 투약 방법이나 기간 등을 달리해야 할 것이다.

특히, EE 환자에서 치료 효과가 우수한데 비해 NERD 환자의 치료에 있어서는 그 효과가 오히려 만족스럽지 못하다. 실제로 NERD 환자의 증상 호전율은 4주 투여시 37%에 불과하다. 이처럼 NERD 환자에서 PPI 효과가 떨어지는 이유는 NERD가 비정상적 산 역류에 의한 병인 외에도 식도의 과민성(hypersensitivity)이나 비산역류(non-acid reflux) 등 다양한 병인들에 의해 나타나기 때문에 위산 억제에 대한 치료 효과가 떨어지는 것으로 추정하고 있다.

또한, 아시아 지역의 GERD 환자들은 PPI에 대한 치료 효과가 서구 환자들에 비해 우수하며, 보다 높은 점막 치유율과 증상 호전율을 보인다. 이는 그 원인은 명확하지 않으나 아시아 지역의 높은 *Helicobacter pylori* 유병률이 PPI에 의한 위산 억제에 기여하기 때문인 것으로 추정되고 있다. 반면 서구에서는 GERD 환자에서 병변의 진행과 회복이 비교적 흔하여 2년간 25%의 NERD 환자에서 EE이 발생하고 50% 이상의 EE 환자에서 NERD로 변화되는 것으로 알려져 있다. 하지만 아시아에서는 병변의 진행이 극히 드물어 4년 동안 NERD 환자의 0.8%에서만 EE으로 진행되었다고 보고된 바 있다.

이러한 이유에서 아시아 지역의 NERD 환자나 LA grade A, B의 경미한 EE 환자에서는 초기 PPI 치료 후 유지 치료로서 필요시(on-demand) PPI 치료로 충분할 것으로 예상할 수 있다.

PPI 4주간 PPI 치료 후 증상이 호전되지 않은 경우에는 PPI를 최소 1주이상 중단 한 후 상부 위장관 내시경 검사 및 *Helicobacter pylori*를 시행한다. 내시경 검사를 통해 진단된 NERD 및 LA grade A와 B의 경미한 EE의 경우 PPI를 하루 1회 최소 4주간 투여해야 하며 증상의 호전이 없을 경우 PPI 투여를 1일 2회로 증량하고 증상이 호전된 경우 필요시(on-demand) 요법으로 PPI를 유지하도록 한다.

LA grade C와 D의 진행된 EE 환자에서는 PPI 1일 1회 투여를 최소 8주간 시행해야 하며 마찬가지로 증상의 호전이 없을 경우 아침, 저녁 하루 2회 투여로 PPI를 증량해야 하고, 증상이 호전된 경우 PPI를 그대로 유지한다.

## ▣ 약제 선택 기준

GERD에 대한 약물치료는 위산억제제로서 PPI가 일차 선택약제이며, 현재 사용가능한 PPI 약제 간의 효과는 서로 유사하다. 다만, 최근 일부 약제는 약물 방출이나 흡수 시간을 조절하여 혈중 농도를 높이 유지하도록 고안 되거나, 체내 대사 경로를 달리하여 활성 약물의 농도가 높이 유지되도록 개선시켰다.

H2RA는 PPI에 비해 위산 억제 효과가 열등하고 약물 내성이 발생하기 때문에 장기간 투약이 필요한 GERD의 주된 약제로 선택 하지 않고 간헐적인 위식도 역류 증상 조절, 특히 1일 2회 PPI 투여로도 야간 역류 증상이 지속되는 경우 취침 전 복용하는 것이 도움이 된다.

최근 GERD의 병인 중 위 분문부에 acid pocket(산 주머니)가 주목 받고 있으며, 이에 대하여 위 내용물의 역류를 기계적으로 차단하는 부유막 형성(floating raft) arginine제제(라미나지, 개비스콘 등)도 보조적으로 선택하고 있다. 그외 식도 과민성에 대하여 항우울제나 항불안제를 투약할 수 있으며, 위 배출 지연으로 인한 역류가 원인인 경우 위장운동촉진제를 선택하게 된다.

## ▣ 약제 선택 기준

GERD에 대한 약물치료는 위산억제제로서 PPI가 일차 선택약제이며, 현재 사용가능한 PPI 약제 간의 효과는 서로 유사하다. 다만, 최근 일부 약제는 약물 방출이나 흡수 시간을 조절하여 혈중 농도를 높이 유지하도록 고안 되거나, 체내 대사 경로를 달리하여 활성 약물의 농도가 높이 유지되도록 개선시켰다.

H2RA는 PPI에 비해 위산 억제 효과가 열등하고 약물 내성이 발생하기 때문에 장기간 투약이 필요한 GERD의 주된 약제로 선택 하지 않고 간헐적인 위식도 역류 증상 조절, 특히 1일 2회 PPI 투여로도 야간 역류 증상이 지속되는 경우 취침 전 복용하는 것이 도움이 된다.

최근 GERD의 병인 중 위 분문부에 acid pocket(산 주머니)가 주목 받고 있으며, 이에 대하여 위 내용물의 역류를 기계적으로 차단하는 부유막 형성(floating raft) arginine제제(라미나지, 개비스콘 등)도 보조적으로 선택하고 있다. 그외 식도 과민성에 대하여 항우울제나 항불안제를 투약할 수 있으며, 위 배출 지연으로 인한 역류가 원인인 경우 위장운동촉진제를 선택하게 된다.

## ■ 약제 용량 및 투여기간

GERD 치료를 위한 약제의 용량 및 투여기간은 위점막 미란 여부 및 심한 정도, 치료 단계(초 치료 혹은 유지 요법), 환자의 특징(나이, 성별, 기저질환) 등에 따라 달라질 수 있다.

국내 및 제외국 가이드라인에서 EE의 경우 PPI 4주 치료 후 추가 치료가 필요한 경우 4주를 추가 투여하는 4+4주 투여가 권고되고 있으며, NERD의 경우 PPI를 4주간 투여하는 것이 권고된다. 또한 식도염의 재발 예방을 위해서는 장기간 유지요법을 권장하고 있다.

만약 12주 치료에도 증상의 호전이 없는 경우 비반응성 또는 불응성 증상군으로 진단하고 약제 용량을 증량하거나 분할 투약하거나, 다른 제형으로 변경한다. 약제의 변경에도 불구하고 증상 호전이 없다면, 위식도 역류 발생의 원인에 따라 수술적 치료를 고려한다.

초치료로 증상이 호전 된 경우 유지요법이 필요하다. 유지요법은 표준 용량 또는 표준 용량의 절반 용량으로 투약을 유지한다. 투약은 증상 조절의 정도에 따라 매일 또는 격일의 지속적 투약 방법과 간헐적인 투약 방법을 사용한다.

### 1. 초 치료(단기 치료)

EE인 경우는 초기 8주간 표준 용량 투여가 상당히 효과적이며 평균 85~96%의 점막 치유율을 보이며, NERD인 경우에는 4주 이상 표준용량 치료가 효과적이다.

### 2. 유지요법

GERD은 만성질환이기 때문에 치료한다는 관점보다는 관리하다는 태도로 접근하는 것이 좋다. 처음 약제를 투여하여 증상이 호전되어도 이 상태에서 치료를 중단하면 6개월 이내에 40%정도에서 증상이 재발한다. GERD은 완치가 되지 않으며 관리를 요하는 질환이다. 따라서 유지치료를 적절하게 하는 것이 증상의 재발을 막는 중요한 치료가 된다.

유지요법에 사용되는 약제는 초치료에 사용되는 약제와 동일하며 약제를 어떻게 투여하느냐에 따라 간헐적 투여법, 필요시(on-demand) 투여법, 지속적 투여방법, 등으로 나눈다.

간헐적 투여법은 증상이 발생하면 대개 2~4주 정도 단기간 매일 투약하는 방법으로 이 투약 주기가 반복될 수 있고, 경증의 미란성 식도염 또는 GERD 증상을 가진 환자에서 고려될 수 있다. 필요시 투여법은 환자가 자신의 증상에 따라 스스로 투약간격을 조절하는 방법으로 NERD 환자에게 유용하다. 지속적 투여법은 PPI 를 매일 혹은 격일로 복용하는 방법으로, EE 환자에서 유지 요법으로 효과적이다.

#### ▣ 2012년 국내 GERD 가이드라인 주요 부분 정리)

1. PPI는 미란성(ED) 및 비미란성위식도역류질환(NERD) 치료에 가장 효과적인 약물이다.

(근거 및 권고등급: 1A)

- PPI는 NERD에서 ED보다 증상 호전 효과가 낫다

- 현재 사용 가능한 PPI의 종류에 따라 증상 호전에 미치는 영향의 차이는 크지 않다.

2. H2RA는 간헐적인 위식도 역류증상의 조절에 유용하다.

(근거 및 권고등급: 2A)

- H2RA는 간헐적인 가슴쓰림 증상, 특히 식사 후 유발되는 위식도 역류 증상을 조절하는데 필요시 요법으로 권장 가능하며 약제 효과는 복용 후 30분~12시간에서 나타난다.

- H2RA를 사용하여 증상의 호전이 없는 경우 용량을 증량하는 것은 추가적인 효과가 없다

H2RA는 지속적으로 약물을 투여하는 경우 약효가 감소하므로 2주 이상 지속적 사용을 권장하지 않는다 (drug tolerance).

3. GERD의 초치료는 1일 1회 PPI 표준용량을 최소 4~8주간 투여하는 것이 효과적이다.

(근거 및 권고등급: 1A)

- PPI 표준용량은 omeprazole 20 mg, lansoprazole 30mg, pantoprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, esomeprazole 40mg이다.

- 심한 식도염의 경우 8주 이상의 표준용량 PPI 치료가 필요하다

- NERD의 초치료는 최소 4주 이상의 지속적인 표준용량 PPI의 치료가 필요하다.

4. PPI 표준용량 1일 1회의 초치료에 반응이 없는 경우에는 표준 용량 두 배(아침, 저녁 식전의 1일 2회 투여)의 PPI가 도움을 줄 수 있다.

(근거 및 권고등급: 2B)

5. GERD의 증상이 PPI로 조절되지 않는 일부 환자에서 H2RA 병용치료가 도움될 된다.

(근거 및 권고등급: 2B)

– 야간위산돌파(nocturnal gastric acid breakthrough)는 밤 동안 위내 산도가 pH<4로 한 시간 이상 지속되는 경우이다.

– 1일 2회 PPI 투여로도 야간역류증상 억제가 불충분할 경우 단기간 혹은 간헐적인 H2RA HS 추가투여가 도움이 될 수 있다.

6. 제산제는 간헐적으로 발생하는 위식도 역류증상의 조절에 유용하다.

(근거 및 권고등급: 2C)

– Alginates 등을 포함한 제산제는 경도 혹은 간헐적 산 역류 증상의 조절에 안전하고 효과적으로 사용될 수 있다.

7. PPI 초치료 후에 재발 방지를 위하여 장기간 PPI 유지요법이 권장된다.

(근거 및 권고등급: 1A)

– 재발의 억제를 위해 PPI의 유지요법은 비용효과적이며 우월하다.

– PPI 유지요법: 장기간 PPI 사용에 따른 부작용의 감소를 위하여 재발을 억제할 수 있는 최소용량까지 감량하는 것을 추천한다.

– 재발 관련 요인으로 열공탈장, 식도기능이상, 식도청소기능의 저하 등이 동반된 경우, PPI 혹은 위산분비 억제제의 투여중단 후 발생하는 반발성 위산과분비 등이 있다.

8. 일부 환자에서 PPI의 장기간 유지요법의 방법으로 필요시 투여법이 사용될 수 있다.

(근거 및 권고등급: 1A)

– 필요시 투여법으로 PPI를 복용하는 환자가 스스로 자신의 증상에 따라 투약간격을 조절하는 방법

- 경증의 GERD, NERD 환자에서 유지 요법으로 가능 cf) 미란성 역류질환: 매일 투여법 선호

9. 위장운동촉진제는 위산분비억제제(PPI)와 병합치료로 GERD 환자의 증상을 개선하는 데 도움을 줄 수 있다. (2C)

10. 항우울제 및 항불안제의 병합은 난치성 위식도역류 질환의 일부 환자에서 도움을 줄 수 있다. (2B)

## 참고자료

국내 식약처 허가사항

위식도역류질환 임상진료지침 개정안 2012

Korean J Gastroenterol, Vol. 70 No. 1, July 2017

The Korean Journal of Medicine: Vol. 88, No. 1, 2015

Korean J Gastroenterol, Vol. 66 No. 2, August 2015

Korean J Gastroenterol, Vol. 64 No. 3, September 2014

Korean J Gastroenterol Vol. 59 No. 3, 205-210

The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research

Vol. 9, No. 1, 11-17, July 2009

Korean J Fam Pract. 2013;3:388-394

대한소화관운동학회지 2006;12:1-7

The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research : 제 5 권 제 2 호 2005

기타 각종 인터넷 자료